

Artykuły przeglądowe • Review articles

**Postępy w onkologii w ocenie ekspertów
Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej**Paweł Różanowski¹, Paweł Basta², Janusz Pawłęga¹

W 2006 roku, po raz pierwszy, Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO) opracowało wykaz najważniejszych doniesień naukowych dotyczących prewencji pierwotnej, wtórnej oraz leczenia nowotworów, które zostały opublikowane w 2005 roku. Kolejna analiza badań, których wyniki ogłoszono w 2006 roku, została przygotowana i opublikowana przez ekspertów ASCO w styczniu 2007 roku, jednak w znacznej mierze nawiązuje ona do zagadnień przedstawionych w pierwszym opracowaniu. W niniejszej pracy przedstawimy pokrótce wyniki „wyróżnionych” badań dla wybranych grup nowotworów, ograniczając się do zagadnień dotyczących leczenia guzów litych u dorosłych. Najważniejsze opatrzyliśmy komentarzem. Za główny postęp w leczeniu raka piersi uznano wyniki badań nad zastosowaniem trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym. Eksperti ASCO „wyróżnili” dwa badania dotyczące nowego podejścia terapeutycznego w leczeniu gwiżdżiaków mózgu o typie glejaka wielopostaciowego (G IV) i gwiżdżiaka anaplastycznego (G III). Zwrócono uwagę, że chemioterapia z wykorzystaniem oksaliplatyny w raku jelita grubego może stać się standardem w leczeniu uzupełniającym oraz, że podanie chemioterapii przed i po zabiegu operacyjnym z powodu raka żołądka, w nowotworze przez wiele lat uważanym za chemiooporny, może poprawiać przeżycia całkowite. Wskazano na kilka badań dotyczących raka prostaty i nerki. Podkreślono istotną rolę badań nad szczepionką w raku stercza oraz sorafenibem i temsirolimusem w raku nerki. Zwrócono uwagę na badanie dotyczące nowotworów głowy i szyi, w którym wykazano, że cetuksymab podany w leczeniu paliatywnym (nawet w monoterapii) może przedłużać przeżycia całkowite. Badanie prowadzone pod auspicjami Narodowego Instytutu Raka w USA i Kanadzie, zdaniem ekspertów ASCO ostatecznie rozstrzygnęło spory wokół leczenia uzupełniającego w raku płuca.

**Clinical cancer advances according to the experts
of the American Society of Clinical Oncology (ASCO)**

Last year, for the first time ever, the American Society of Clinical Oncology (ASCO) published “Clinical Cancer Advances 2005: Major Research Advances in Cancer Treatment, Prevention and Screening”, an annual review of the most significant clinical research presented or published over the past year across all cancer types. At the beginning of this year experts of ASCO have prepared a second analysis concerning the year 2006. In our paper we present a short description of distinctive trials. We have restricted this summary to studies concerning solid tumors in adults and have commented the most important research results. In the treatment of breast cancer ASCO recognized trials using trastuzumab as adjuvant therapy to be the major advance. Experts of ASCO distinguished two trials concerning the new therapeutic approach in astrocytomas (glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma). It has been pointed out that oxaliplatin may become the standard in adjuvant chemotherapy of early colon cancer (stage II and III) and that perioperative chemotherapy (before and after surgery) in stomach cancer may improve overall survival. It was also indicated in the course of several trials concerning prostate and kidney cancer. Emphasis was placed on the importance of the studies on vaccines in the treatment of prostate cancer, as well as sorafenib and temsirolimus in kidney cancer. It was noticed in the course of which showed that the administration of cetuximab as palliative chemotherapy in head and neck cancer (even in monotherapy) may prolong life. According to the opinion of the ASCO experts a study by the National Institute of Cancer in the USA and Canada, has definitively demonstrated the efficacy of adjuvant chemotherapy in early-stage lung cancer.

Słowa kluczowe: postępy w onkologii, guzy lite, molekularna terapia celowana**Key words:** advances in oncology, solid tumor, molecular targeted therapy¹ Katedra i Klinika Onkologii² Katedra i Klinika Ginekologii i Onkologii
Collegium Medicum UJ w Krakowie

Ogromny postęp nauk podstawowych stał się motorem coraz szybszego rozwoju medycyny. Dziś nawet specjalistom poważną trudność sprawia nadążanie za osiągnięciami w poszczególnych jej dziedzinach. Dotyczy to także, a może przede wszystkim, onkologii. Wystarczy wspomnieć, że największa na świecie baza medyczna (Medline) zawiera artykuły i abstrakty z prawie 300 czasopism, związanych tematycznie z onkologią i ukazujących się regularnie na świecie. Ogrom otaczającej nas wiedzy sprawia, że coraz częściej w codziennej praktyce uciekamy się do standardów, opinii ekspertów, którzy skrupulatnie śledzą postęp wiedzy w określonej dziedzinie, analizują doniesienia pod względem ich wiarygodności i poprawności, wyciągają wnioski i w rezultacie tworzą wytyczne.

W 2006 roku, po raz pierwszy, także Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) opracowało wykaz najważniejszych doniesień naukowych dotyczących prewencji pierwotnej, wtórnej oraz leczenia nowotworów, które zostały opublikowane w 2005 roku [1]. Kolejna analiza badań, których wyniki ogłoszono w 2006 roku, została przygotowana i opublikowana przez ekspertów ASCO w styczniu 2007 roku, jednak w znacznej mierze nawiązuje ona do zagadnień przedstawionych w pierwszym opracowaniu.

ASCO podzieliło te doniesienia na dwie kategorie. Pierwsza grupa (*major advances*) to badania, które zdaniem ekspertów są godne szczególnej uwagi; wyniki i wnioski z tych badań stanowią istotny wkład w postęp wiedzy onkologicznej. Druga grupa (*notable research*) to badania godne odnotowania, ale z różnych przyczyn (mała liczebność grup, wczesna faza badań klinicznych, etc.) jest zbyt wcześnie, by zakwalifikować je do grupy pierwszej.

W niniejszej pracy przedstawiono pokrótce wyniki „wyróżnionych” badań dla wybranych grup nowotworów, ograniczając się do zagadnień dotyczących guzów litych u dorosłych. Najważniejsze opatrzone komentarzem. W przypadku badań, których uzupełniona analiza ukazała się w 2006 roku, dane zostały uaktualnione, z poszerzeniem piśmiennictwa o najnowsze publikacje oraz doniesienia z konferencji ASCO 2006 w Atlancie oraz ESMO 2006 (*European Society of Medical Oncology*) w Istambule.

Rak piersi

Za główny postęp w leczeniu raka piersi w 2005 roku uznano wyniki badań nad zastosowaniem trastuzumabu (monoklonalne, humanizowane przeciwciało przeciwko receptorowi HER-2) w leczeniu uzupełniającym [2, 3]. Aktualnie na świecie toczy się kilka dużych, wieloośrodkowych, randomizowanych badań dotyczących tego zagadnienia. Najważniejsze z nich to HERA (Herceptin Adjuvant Trial), badania grup NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, protokół B-31), NCCTG (North Central Cancer Treatment Group, protokół N9831) i BCIRG (Breast Cancer International Research Group, protokół 006) oraz niewielkie badanie

grupy fińskiej, określane symbolem FinHer, obejmujące łącznie ponad 13 300 kobiet. W powyższych badaniach porównuje się skuteczność uzupełniającej chemioterapii u pacjentek z wczesnym rakiem piersi (najczęściej cztery cykle cyklofosfamid z antracyklinami, następnie paklitaksel, podawany raz na tydzień do dwunastu cykli, lub co trzy tygodnie do czterech cykli) z identycznym schematem chemioterapii, połączonym z immunoterapią trastuzumabem (jednocześnie lub sekwencyjnie, co tydzień w dawce 2 mg/kg lub co trzy tygodnie w dawce 6 mg/kg, przez rok lub dwa po leczeniu chirurgicznym). Dotychczasowa mediana okresu obserwacji waha się od 1 roku (HERA) do ponad trzech lat (FinHer). Warto podkreślić, że w badaniu fińskim trastuzumab w leczeniu uzupełniającym stosowany był co 7 dni jedynie przez 9 tygodni. Wszystkie chore otrzymały dodatkowo 3 cykle docetakselu lub winorelbiny, następnie 3 cykle chemioterapii FEC (5-fluorouracyl + epirubicyna + cyklofosfamid). Pacjentki z dodatnimi receptorami estrogenowymi otrzymywały tamoksyfen przez 5 lat. Dziewięćtygodniowy okres podawania trastuzumabu, oprócz niewątpliwych zalet ekonomicznych, pozwalał na zakończenie tego leczenia przed chemioterapią FEC, a tym samym uniknięcie potencjalnego nakładania się kardiotoxyczności [4]. Powyższy schemat postępowania prowadził u chorych z rakiem piersi do 58% redukcji częstości niepowodzeń i aż 71% redukcji częstości przerzutów odległych [5]. W pozostałych badaniach uzyskano wyraźną (od 39 do 52%) i zawsze wysoce znamiennej statystycznie redukcję ilości wznów, w tym szczególnie przerzutów odległych. Co więcej, kobiety które otrzymywały trastuzumab, po trzech latach obserwacji miały o 33% mniejsze ryzyko zgonu. Odsetek przeżyć trzyletnich dla grupy poddanej immunoterapii wyniósł 94,3%, a dla kobiet nie leczonych trastuzumabem 91,7%. Odpowiedź na pytanie, czy trastuzumab w ramach terapii uzupełniającej powinien być podawany przez rok czy dwa, możliwa będzie najprawdopodobniej w 2008 roku.

Autorzy raportu zwracają także uwagę na związane z immunoterapią powikłania dotyczące układu sercowo-naczyniowego. Odsetek ostrych incydentów sercowych (w tym zgonów z powodów kardiologicznych) w grupie leczonych trastuzumabem (z wyjątkiem badania FinHer) wyniósł od 2,9% do 4,1%, podczas gdy u chorych nie poddanych immunoterapii nie przekroczył 0,8%. Zastoinową niewydolność mięśnia sercowego w badaniu HERA zaobserwowano u 1,7% kobiet w grupie z trastuzumabem i 0,06% kobiet w grupie kontrolnej. Eksperci wskazują na konieczność dłuższych obserwacji, zarówno co do oceny innych działań niepożądanych, zwłaszcza tych występujących po wielu latach od zakończenia leczenia, ale także co do odwracalności stwierdzonych w toku badań uszkodzeń serca. Jednoznaczna ocena skuteczności uzupełniającego leczenia trastuzumabem (odnośnie wpływu na przeżycia pięcio- czy dziesięcioletnie) również wymaga dalszych badań.

Do doniesień wartych odnotowania (*notable research*) zaliczono wyniki badań prowadzonych przez Indiana University Cancer Center, w których udowodnio-

no, że bewacyzumab dodany do standardowej chemioterapii (opartej na paklitakselu) niemal dwukrotnie wydłuża czas do progresji choroby u kobiet z zaawansowanym rakiem piersi (mediana czasu wolnego od progresji 11,0 vs 6,1 miesięcy) [6].

Ponadto zacytowano wyniki badań WINS (Women's Intervention Nutrition Study) oraz NHS (Nurses' Health Study), z których wynika, że restrykcyjna dieta niskotłuszczowa i aktywność fizyczna mogą obniżać ryzyko nawrotu u kobiet leczonych z powodu wczesnego raka piersi. Pierwsze z badań wykazało, że restrykcyjna dieta niskotłuszczowa może obniżać ryzyko nawrotu choroby u kobiet po menopauzie o 24%, co ciekawe, korzyść odniosły głównie chore z ujemnym statusem receptorów estrogenowych w guzie [7]. W kolejnym badaniu udowodniono niemal 50% redukcję ryzyka zgonu z powodu raka piersi wśród kobiet, które spacerowały trzy do pięciu godzin tygodniowo w porównaniu z chorymi, które robiły to przez krócej niż godzinę w tygodniu [8].

Zwrócono również uwagę na wyniki najnowszych badań nad zastosowaniem inhibitorów aromatazy w leczeniu uzupełniającym raka piersi u kobiet po menopauzie [9, 10]. Analizy dwóch dużych międzynarodowych, randomizowanych badań ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) i BIG 1-98 (Breast International Group) wskazują na przewagę anastrozolu i letrozolu nad tamoksyfemem. Dotyczy to wydłużenia czasu do progresji oraz redukcji ilości niepowodzeń terapii z powodu progresji, głównie w odniesieniu do przerzutów odległych, w mniejszym stopniu dla wznów miejscowych, choć także w sposób znaczny i istotny statystycznie. Dotychczas nie wykazano wpływu na przeżycia całkowite i pięcioletnie, co stanowi istotny problem przy wyciąganiu ostatecznych i istotnych klinicznie wniosków. Co więcej, wciąż brak odpowiedzi na pytanie: dlaczego anastrozol i letrozol, choć są przedstawicielami tej samej grupy leków i mechanizm ich działania jest niemal identyczny, osiągają tak różne wyniki w poszczególnych podgrupach chorych. Po wnikliwej analizie obydwu badań można zauważyć, że anastrozol okazał się lepszy od tamoksyfenu u pacjentek, które nie otrzymały chemioterapii, bez przerzutów do regionalnych pachowych węzłów chłonnych oraz wśród chorych nie poddanych uzupełniającej radioterapii. Z kolei letrozol okazał się skuteczniejszy od tamoksyfenu w grupie pacjentek poddanych chemioterapii, z zajętymi węzłami chłonnymi i, podobnie jak anastrozol, u chorych, które nie były uzupełniającą leczone napromienianiem. Ponadto, w badaniu BIG 1-98 wykazano, że chore z dodatnim statusem receptorów steroidowych miały mniejsze ryzyko niepowodzenia leczenia, niezależnie od ekspresji receptora progesteronowego, natomiast w badaniu ATAC korzystne działanie anastrozolu zaobserwowano głównie u chorych z ER(+) i PgR (+). Reasumując, odpowiedź na pytanie, czy hormonoterapia uzupełniająca wczesnego raka piersi powinna rozpocząć się od tamoksyfenu, czy inhibitora aromatazy, i u których chorych, wciąż nie jest jednoznaczna, z wyjątkiem pacjentek z przeciwwskazaniami do określonych grup leków [11-14].

Guzy centralnego układu nerwowego

Do grupy *major advances* eksperci ASCO zaliczyli dwa badania dotyczące leczenia gwiżdżiaków mózgu o typie glejaka wielopostaciowego (G IV) i gwiżdżiaka anaplastycznego (G III).

Pierwsze z badań prowadzone pod patronatem EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) i NCIC (National Cancer Institute of Canada) wykazało, że radioterapia skojarzona z jednoczesną oraz uzupełniającą chemioterapią temozolomidem w porównaniu z samym napromienianiem poprawia przeżycia całkowite o 2,5 miesiąca (mediana przeżyć całkowitych odpowiednio 14,6 i 12,1 miesięcy). Uzyskano także istotną poprawę w zakresie przeżyć dwuletnich (26,5% i 10,4%) [15].

Chorych randomizowano do dwóch ramion. Grupa kontrolna to pacjenci napromieniani konformalnie wiązkami fotonów o energii 6 MV lub większej, do dawki całkowitej 60 Gy w 30 frakcjach po 2 Gy (pięć dni w tygodniu) na obszar guza z marginesem 2-3 cm (na podstawie badań obrazowych). Wyniki leczenia porównywano z wynikami uzyskanymi wśród chorych kwalifikowanych do radioterapii jak wyżej z jednoczesną chemioterapią temozolomidem w dawce 75 mg/m² codziennie od pierwszego do ostatniego dnia napromieniania (ale nie dłużej niż przez 7 tygodni). Po czterech tygodniach przerwy od zakończenia chemioradioterapii kontynuowano chemioterapię temozolomidem do maksymalnie sześciu kursów wg schematu: 150 mg/m² pierwszy kurs, 200 mg/m² każdy następny, przez pięć kolejnych dni, co 28 dni. Warto dodać, że chorzy w ramieniu z jednoczesną chemioradioterapią i następującą po niej uzupełniającą chemioterapią w trakcie całego okresu radioterapii otrzymywali pentamidynę lub trimetoprim-sulfametoksazol w ramach profilaktyki zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis carinii* (codzienne przyjmowanie temozolomidu może prowadzić do limfopenii i znacznego zwiększenia ryzyka zakażeń oportunistycznych).

Podkreśla się, że w powyższym badaniu porównano samą radioterapię z radioterapią połączoną z jednoczesną chemioterapią oraz następującą po niej chemioterapią uzupełniającą. Nie wiadomo, czy chorzy odnieśli większą korzyść z chemioterapii dodanej jednoczesowo do radioterapii, czy stosowanej po zakończeniu napromieniania. Być może wystarczyłoby podawać lek tylko w okresie radioterapii albo po jej zakończeniu, redukując ilość działań niepożądanych, osiągając identyczne efekty takiego leczenia, a przede wszystkim uzyskując zmniejszenie kosztów. W warunkach polskich dodanie temozolomidu do napromieniania oraz po jego zakończeniu w ramach terapii uzupełniającej podnosi koszty radioterapii o 70-80 tys. zł (podana wartość wynika wyłącznie z ceny leku, nie jest poparta analizą farmakoekonomiczną, nie obejmuje kosztów leczenia działań niepożądanych i innych).

Należy podkreślić, że znamienne poprawę w zakresie przeżyć całkowitych osiągnięto w tym badaniu wyłącznie wśród chorych w bardzo dobrym i dobrym stanie ogólnym

(stopień sprawności 0 i 1 wg WHO) oraz wśród pacjentów, w których wykonano przynajmniej częściową resekcję guza. W tej grupie chorych zastosowanie temozolomidu wydaje się być szczególnie uzasadnione.

Zwrócono również uwagę na publikację Hegi i wsp., w której autorzy podjęli próbę wyjaśnienia zależności między skutecznością chemioradioterapii z temozolomidem, a aktywnością markera – MGMT [16].

MGMT, czyli O-6-metylguanino-DNA-metyltransferaza, jest enzymem odpowiadającym za naprawę DNA. Wiadomo, że leki alkilujące (do których należy temozolomid) działają m.in. poprzez metylację guaniny (jednej z zasad budujących DNA). Proces ten prowadzi nieuchronnie do apoptozy. Naturalnym mechanizmem oporności na leki alkilujące jest wzrost aktywności MGMT, który „naprawia DNA”, usuwając grupy metylowe (demetylacja). Radioterapia może również prowadzić do wzrostu aktywności MGMT. Z kolei temozolomid (szczególnie podawany codziennie w niskich dawkach) może prowadzić do obniżenia aktywności tego enzymu, a zatem do zahamowania naprawy DNA. Być może dlatego osoby z „uszkodzonym” genem dla MGMT, wykazujące niską aktywność tego enzymu w guzie, odniosły znaczącą korzyść z terapii łączącej napromienianie i temozolomid (mediana przeżyć – 21,7 miesięcy, u chorych wyłącznie napromienianych – 15,3 miesięcy).

Nowotwory układu pokarmowego

Spośród wszystkich publikacji, jakie ukazały się w 2005 roku, dotyczących diagnostyki i leczenia nowotworów układu pokarmowego do grupy *major advances* zaliczono badania dotyczące leczenia uzupełniającego, opartego na oksaliplatynie w raku jelita grubego oraz chemioterapii przed- i pooperacyjnej u chorych z rakiem żołądka.

Dotychczas kilka badań wykazało, że chemioterapia uzupełniająca w raku jelita grubego (II i III stopień wg TNM) wg schematu FOLFOX (5-fluorouracyl, leukoworyna i oksaliplatyna) zmniejsza ryzyko wznowy choroby. Na podstawie badania MOSAIC (Multicenter International Study of Oxaliplatin/5FU/LV in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer) wiadomo, że podanie chemioterapii FOLFOX po radykalnym zabiegu operacyjnym z powodu raka okrężnicy redukuje ryzyko wznowy o 24% (n=2246 chorych, mediana obserwacji 4 lata, p=0,0008) [17]. W innym badaniu (grupy NSABP, protokół C-07, mediana obserwacji 3 lata, n=2492 chorych, p<0,001) wykazano zmniejszenie tego wskaźnika o 21% [18]. Niewątpliwie wyniki obydwu badań wyznaczają nowy kierunek w leczeniu uzupełniającym raka jelita grubego. Na podstawie tych badań FDA (Food and Drug Administration) zarejestrowała oksaliplatynę w leczeniu uzupełniającym raka jelita grubego w stopniu zaawansowania II i III wg TNM, tym niemniej do ostatecznej oceny skuteczności oksaliplatyny w leczeniu uzupełniającym wciąż brakuje przynajmniej pięcioletniej obserwacji.

Po doniesieniach Hurwitza z 2004 roku o tym, że terapia łącząca bewacyzumab (inhibitor angiogenezy,

humanizowane monoklonalne przeciwciało przeciwko czynnikowi VEGF) z chemioterapią IFL (irinotekan, 5-fluorouracyl, leukoworyna) w pierwszym rzucie leczenia rozlanego raka jelita grubego poprawia przeżycia całkowite (mediana 20,3 vs 15,6 miesięcy) [19]. W 2007 roku zwrócono uwagę na badanie grupy ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, protokół E3200), którego wyniki pokazują, że bewacyzumab dodany do chemioterapii FOLFOX, w rozlanym raku jelita grubego u chorych (n=829) poddanych wcześniej chemioterapii z powodu przerzutów, poprawia przeżycia całkowite o 17% (mediana przeżyć całkowitych 12,5 vs 10,7) [20].

Angielskie badanie MAGIC (Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy, n=503 chorych) nad zastosowaniem chemioterapii przed- i pooperacyjnej w raku żołądka uznano za jedno z najważniejszych w leczeniu tej choroby w ostatnich latach. Wykazało ono, że po pięciu latach obserwacji w grupie chorych z pierwotnie operacyjnym rakiem żołądka i/lub dolnego odcinka przełyku, którzy przed i po zabiegu otrzymali po 3 cykle chemioterapii ECF (epirubicyna 50 mg/m²/1 dz., cisplatyna 60 mg/m²/1 dz., 5-fluorouracyl 200 mg/m² na dobę, wlew ciągły, 1-21 dz., co trzy tygodnie) nadal żyło 36% pacjentów. W grupie poddanej jedynie leczeniu operacyjnemu żyło 23% chorych [21]. W kilku ośrodkach naukowych na świecie podjęto, w ramach badań klinicznych, próbę zastąpienia ciągłego wlewu 5-fluorouracylu kapecytabiną, ponieważ jej skuteczność została już udowodniona, choć dotychczas tylko w zaawansowanym raku żołądka, a sposób podawania jest wygodniejszy [22-24].

Do grupy *notable research* zaliczono trzy doniesienia. Pierwsze z nich dotyczy badań przesiewowych w raku jelita grubego. Potwierdzono, tym razem w badaniu prospektywnym, że konwencjonalna kolonoskopia jest bardziej czuła od kolonoskopii wirtualnej (opartej na badaniu TK) i wlewu doodbytniczego (z tzw. podwójnym kontrastem). Tradycyjna kolonoskopia wykryła 98-99% guzów, niemal dwa razy więcej niż pozostałe metody [25].

Kolejne badanie dotyczy guzów podścieliska (zwanych często guzami stromalnymi) przewodu pokarmowego (GIST – *gastrointestinal stromal tumor*). Standardem postępowania w nieoperacyjnych i/lub przerzutowych nowotworach typu GIST jest imatynib. Tym razem zwrócono uwagę na badanie, w którym próbowano odpowiedzieć na pytanie: co dalej w sytuacji niepowodzenia terapii imatynibem. W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy z podwójną ślepą próbą (n=357 chorych), z użyciem nowego przedstawiciela inhibitorów kinazy tyrozynowej, wykazano poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji oraz, co ważniejsze, przeżyć całkowitych [26]. W grupie chorych, którzy po niepowodzeniu terapii imatynibem otrzymywali sunitynib ((SU11248, doustny wielokierunkowy inhibitor kinazy tyrozynowej, hamujący drogę sygnałową zależną od VEGFR (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*), PDGFR typu A (*Platelet-derived Growth Factor Receptor*) oraz KIT (CD117)) w porównaniu z grupą kontrolną (placebo) uzyskano ponad czterokrotne wydłużenie prze-

życia wolnego od progresji (odpowiednio 6,3 vs 1,5 miesięcy). Pacjenci poddani terapii sunitynibem mieli także o 50% mniejsze ryzyko zgonu w porównaniu z grupą placebo. Korzystne wyniki dotychczasowych badań nad skutecznością sunitynibu w guzach podścieliska przewodu pokarmowego przyczyniły się do jego rejestracji przez FDA w styczniu 2006 roku w leczeniu niepowodzeń po imatynibie.

Ostatnie „wyróżnione” doniesienie w grupie nowotworów układu pokarmowego także dotyczy inhibitora kinazy tyrozynowej, tym razem związanej z receptorem EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) – erlotynibu [27]. W badaniu tym (n=569 chorych) uzyskano wydłużenie mediany przeżyć w grupie chorych na nieoperacyjnego raka trzustki, którzy oprócz standardowej chemioterapii gemcytabiną otrzymywali erlotynib, w porównaniu z pacjentami leczonymi wyłącznie gemcytabiną (6,4 vs 5,9 miesięcy). Niewątpliwie nie można tu mówić o spektakularnym wydłużeniu mediany przeżycia, bo uzyskana kosztom drogiej terapii poprawa dotyczy zaledwie dwóch tygodni. Niemniej warto zaznaczyć, że po roku obserwacji odsetek nadal żyjących chorych w obydwu grupach wynosił odpowiednio 24% i 17%, a różnica była znamienista statystycznie. Co ciekawe, w przedstawionym badaniu ekspresja receptora EGFR nie należała do kryteriów włączenia do badania. Być może uwzględnienie tego czynnika pozwoliłoby na uzyskanie jeszcze lepszych wyników leczenia.

Nowotwory układu moczowo-płciowego

Spośród opublikowanych w 2005 roku badań dotyczących nowotworów gruczołu krokowego, nerki, jądra, pęcherza moczowego i moczowodów wskazano jedynie na kilka badań dotyczących raka stercza i nerki (*notable research*).

W pierwszym z nich porównywano dwie strategie terapeutyczne we wczesnym raku stercza [28]. Badanie grupy skandynawskiej wykazało, że po dziesięciu latach obserwacji ryzyko zgonu z powodu raka prostaty wśród młodych mężczyzn (poniżej 65 roku życia), poddanych prostatektomii, było o 44% niższe w porównaniu z ryzykiem u mężczyzn poddanych jedynie „czujnej” obserwacji (*watchful waiting strategy*). W pierwszej grupie 8,5% chorych zmarło w ciągu dziesięciu lat z powodu raka prostaty, w drugiej grupie 19,2%. Różnice wśród chorych powyżej 65 roku życia (odpowiednio 8,5% vs 11,5%) nie osiągnęły znamienności statystycznej.

Kolejne badanie dotyczące raka gruczołu krokowego, którego wyniki ogłoszono na sympozjum ASCO w lutym 2005 roku, wykazało, że zastosowanie szczepionki (APC 8015, Provenge) stymulującej układ immunologiczny gospodarza do produkcji przeciwciał przeciwko komórkom raka stercza u chorych, u których wyczerpano możliwości terapeutyczne, poprawiło o 17% medianę przeżyć całkowitych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Wartość mediany przeżycia całkowitego wyniosła odpowiednio 25,9 i 22,0 miesiące. Po trzech latach obserwacji w grupie otrzymującej szczepionkę żyło ponad

trzy razy więcej chorych w porównaniu z grupą placebo [29].

Druga grupa badań dotyczy raka nerki. W świadomości onkologów jest to nowotwór chemooporny. Mimo prób stosowania drogiej immunoterapii wyniki leczenia nieoperacyjnego raka nerki są niezadowolające. Można powiedzieć, że podobnie jak w czerniaku, metod leczenia raka nerki jest wiele, a metoda wyleczenia jedna – chirurgia. Wyniki ostatnich badań są bardzo obiecujące. Dotyczą one leków zaliczanych do tzw. molekularnej terapii celowanej. W jasnokomórkowym raku nerki (RCC – *clear cell renal carcinoma*) obserwujemy inaktywację lub obniżoną ekspresję genu supresorowego von Hippel-Lindau, co może prowadzić do nadekspresji tzw. genów zależnych od hipoksji, w tym dla VEGF i PDGFR. Większość obecnie badanych leków w RCC skierowanych jest przeciwko tym czynnikom. W ocenie wielu ekspertów leki te stanowią *requiem* dla interferonu w raku nerki. Zastosowanie AG 013736 (doustnego inhibitora kinazy tyrozynowej hamującego szlak sygnałowy zależny od VEGFR typ 1 i 2 oraz PDGFR typ beta) w grupie 52 chorych na cytokinopornego RCC w stadium rozsiewu pozwoliło uzyskać 40% odpowiedzi częściowych (wg kryteriów RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Po roku obserwacji 25% chorych przeżyło leczenie z powodu progresji, 6% z powodu działań niepożądanych, pozostali chorzy (niemal 70%) nadal kontynuują leczenie [30]. W kolejnym badaniu z użyciem innego, także doustnego, inhibitora kinazy tyrozynowej – sunitynibu, uzyskano podobny wskaźnik częściowych odpowiedzi (40%), ponadto w 33% osiągnięto stabilizację choroby. Dotychczas w jednym przypadku udowodniono odpowiedź całkowitą [31]. Wyniki badań nad skutecznością sunitynibu okazały się na tyle korzystne, że został on przez FDA zarejestrowany w styczniu 2006 roku do leczenia rozsianego raka nerki, zaś w styczniu 2007 roku uzyskał rejestrację w Unii Europejskiej do leczenia pierwszego rzutu rozsianego raka nerki. Lek ten, podobnie jak temsirolimus (inhibitor białka mTOR, *mammalian target of rapamycin*), budzi największe nadzieje w leczeniu rozsianego raka nerki. Obydwa leki w badaniach III fazy prezentowanych podczas zeszłorocznego kongresu ASCO w Atlancie, okazały się lepsze od standardowej terapii interferonem-alfa. Sunitynib w badaniu porównującym jego skuteczność z interferonem-alfa w I rzucie leczenia rozsianego raka nerki, przyczynił się do wydłużenia czasu wolnego od progresji (11 vs 5 miesięcy, $p < 0,000001$) [32]. W badaniu porównującym trzy opcje terapeutyczne: temsirolimus (TEMSR) w monoterapii, interferon-alfa (IFN) w monoterapii oraz TEMSR + INF, wykazano wydłużenie mediany przeżyć całkowitych wśród chorych leczonych temsirolimusem (odpowiednio 10,9 vs 7,3, vs 8,4 miesięcy) [33].

Kolejne badania wskazane przez ekspertów ASCO dotyczą zastosowania sorafenibu (BAY 43-9006, inhibitor drogi sygnałowej zależnej od kinazy RAF oraz VEGFR) [34, 35].

Chorym z rozsianym RCC podawano sorafenib przez dwanaście tygodni. Po tym okresie oceniano odpo-

wiedź wg kryteriów RECIST. Chorych, którzy osiągnęli co najmniej częściową odpowiedź, leczono dalej, natomiast osoby ze stabilizacją choroby (n=65) randomizowano do dwóch ramion: dalszej terapii sorafenibem lub placebo. Okazało się, że mediana czasu wolnego od progresji choroby (PFS – *progression-free survival*) dla obu ramion wyniosła odpowiednio 23 i 6 tygodni. Ten zaskakujący wynik sprawił, że chorzy z ramienia placebo po progresji choroby mogli przejść do ramienia, w którym podawano sorafenib. Ta grupa pacjentów (n=25) także odniosła istotną korzyść z nowoczesnej terapii, osiągając medianę PFS na poziomie 24 tygodni.

Ostatnie badanie dotyczyło terapii łączonej z użyciem bewacyzumabu i erlotynibu [36]. Do ostatecznej oceny skuteczności leczenia zakwalifikowano 59 z 63 chorych pierwotnie włączonych do badania (nie jest to więc analiza wg kryteriów *intention to treat*). Uzyskano 25% odpowiedzi obiektywnych (PR+CR, *partial and complete response*), w 61% przypadków stabilizację choroby. Po roku i 18 miesiącach obserwacji nadal żyło odpowiednio niemal 80% i 60% chorych.

Nowotwory ginekologiczne

Wśród publikacji dotyczących nowotworów kobiecego narządu rodowego za najbardziej znaczące uznano badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo szczepionek przeciwko infekcji wirusem ludzkiego brodawczaka (HPV – *Human Papilloma Virus*). Infekcja powodowana przez ten wirus to najczęstsza infekcja przenoszona drogą płciową. Przyjmuje się, że ponad 70% kobiet aktywnych seksualnie zostaje zarażonych HPV w ciągu swojego życia. Szczególnie narażone są dorastające osoby aktywne seksualnie. Badania epidemiologiczne wskazują, że spośród wielu dotychczas rozpoznanych typów HPV, dwa z nich – typ 16 i 18 – wykazują szczególnie wysoką korelację z rakiem szyjki macicy [37]. Nowotwór ten jest drugim co do częstości nowotworem złośliwym wśród kobiet na świecie. Szczególnie wysoki odsetek zachorowań dotyczy krajów rozwijających się oraz tych, w których nie wprowadzono masowych badań przesiewowych. Do tych ostatnich zalicza się również Polska.

Przyjmuje się, że genotypy 16 i 18 HPV są przyczyną powstawania ponad 70% przypadków śródnaślukowej neoplazji szyjki macicy w stopniu trzecim (CIN 3, *cervical intraepithelial neoplasia*) oraz raka szyjki macicy [37, 38].

Aktualnie prowadzone badania dotyczą dwóch szczepionek przeciwko HPV. Jedna z nich, zarejestrowana pod nazwą Cervarix (Corix Corp, Seattle, WA), skierowana jest przeciwko typom 16 i 18 HPV. Druga, nosząca nazwę Gardasil (Sanofi Pasteur SA, Lyon Cedet, France, Merck & Co Inc. West point, PA), jest szczepionką kwadriwalentną, skierowaną dodatkowo przeciwko typom 6 oraz 11 wirusa.

W randomizowanym badaniu z udziałem 1113 kobiet stwierdzono ponad 90% skuteczność szczepionki Cervarix w zapobieganiu incydentom infekcji HPV. Co ważniejsze, udowodniono 100% skuteczność w zapobieganiu przetrwałej infekcji HPV, uważanej za jeden z nie-

zbędnych etapów na drodze naturalnej historii rozwoju raka szyjki macicy [39]. W kolejnym badaniu (n=277 kobiet), w którym stosowano szczepionkę Gardasil, również zaobserwowano spadek przypadków infekcji typami 6, 11, 16 i 18 HPV (w tym infekcji przetrwałej) o 90% w porównaniu do grupy placebo [40].

Oczywiście najbardziej przekonujących dowodów o potencjalnej skuteczności szczepionek przeciwko HPV w profilaktyce raka szyjki macicy mogą dostarczyć jedynie wieloletnie obserwacje. Jednym z badań, które ma przynieść odpowiedź na to pytanie, jest prospektywne, randomizowane badanie FUTURE II z zastosowaniem Gardasilu, w którym bierze udział 18 150 młodych kobiet z 13 krajów świata, w tym 400 Polek [41]. Wstępne wyniki dwuletnich obserwacji wskazują na 100% skuteczność w zapobieganiu powstawaniu zmian o charakterze CIN 2 i/lub 3, raka gruczołowego *in situ*, oraz inwazyjnego raka szyjki macicy wśród kobiet, którym podano Gardasil. W grupie kontrolnej jak dotychczas zaobserwowano 24 przypadki zmian w obrębie szyjki macicy o wspomnianym charakterze. Korzystne wyniki badań z zastosowaniem Gardasilu przyczyniły się do jego rejestracji przez FDA w czerwcu 2006 roku w zapobieganiu infekcjom HPV.

Nowotwory głowy i szyi

W tej grupie nowotworów nie wskazano badania w grupie *major advances*. Uznano jedynie, że warto zwrócić uwagę (*notable research*) na badanie, w którym wykazano, że wśród chorych z nieoperacyjnym i/lub przerzutowym rakiem głowy i szyi po niepowodzeniu paliatywnej chemioterapii opartej na cisplatynie, leczonych w drugim rzucie cetuksymabem w monoterapii (400 mg/m² pierwsze podanie, każde następne 250 mg/m² co tydzień) mediana przeżyć osiągnęła 5,9 miesiąca w porównaniu z grupą leczoną w II rzucie innymi schematami chemioterapii, w której mediana wyniosła 3,4 miesiąca [42]. Należy dodać, że jest to tylko analiza porównawcza, a nie badanie prospektywne, porównujące wyniki leczenia w poszczególnych grupach, ponieważ grupa poddana w II rzucie leczenia „innemu schematowi chemioterapii” była historyczną grupą kontrolną, pochodzącą z innego badania.

Wymieniono także badanie Bonnara i wsp. [43], w którym udowodniono (na grupie 171 chorych z rakiem gardła dolnego i krtani), że jednoczasowa immunoradioterapia (czyli radioterapia z jednoczasowym podawaniem cetuksymabu, wg schematu jak niżej) pozwoliła zwiększyć odsetek zaoszczędzonych po takim leczeniu krtani (chorzy nie wymagający operacji lub poddani zabiegom oszczędzającym), w porównaniu z pacjentami poddanymi wyłącznie napromienianiu. Wyniki pełnej analizy ww. prospektywnego, wielośrodkowego badania III fazy opublikowano w 2006 roku [44]. W grupie chorych (n=424) z lokoregionalnie zaawansowanymi nowotworami głowy i szyi (gardło środkowe, dolne i krtani), połowa chorych leczona była wyłącznie napromienianiem, zaś pozostali pacjenci radioterapią połączoną z jednoczasowym podawaniem cetuksymabu (dawka nasycająca

400 mg/m² podawana była na tydzień przed rozpoczęciem radioterapii, kolejne 250 mg/m² co tydzień, równoległe z radioterapią). Radioterapia mogła przebiegać według jednego z trzech założonych uprzednio schematów. Różnica w przeżyciach całkowitych była znacząca (49,0 miesięcy w grupie „radioterapia plus cetuksymab” vs 29,3 miesięcy w grupie „tylko napromienianie”), tym niemniej podobne wyniki (około dziesięcioprocentowa różnica bezwzględna w przeżyciach trzyletnich) udało się już wcześniej osiągnąć w niektórych badaniach porównujących skuteczność radioterapii z radioterapią połączoną z konwencjonalną (i tańszą) chemioterapią [45-48]. Być może na korzyść radioterapii z jednoczasowym podawaniem cetuksymabu przemawia niższy poziom działań niepożądanych w porównaniu z chemioradioterapią (wynikający choćby z odmiennego profilu toksyczności cetuksymabu). Ostateczna ocena będzie możliwa po przeprowadzeniu badań bezpośrednio porównujących obydwa modele terapeutyczne. Biorąc pod uwagę wysokie koszty stosowania cetuksymabu, w warunkach polskich warto także rozważyć chemioterapię indukcyjną z docetaksemem i następową chemioradioterapię z użyciem pochodnych platyny [49, 50].

Rak płuca

Od dłuższego czasu trwa spór o to, czy chorzy z wczesnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) odnoszą korzyści z uzupełniającego leczenia systemowego. Niewątpliwie poważnego argumentu zwolennikom chemioterapii uzupełniającej dostarczyła w 2004 r., międzynarodowa grupa badawcza IALT (International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group) [51]. Prowadzone przez tę grupę prospektywne badanie wykazało poprawę pięcioletnich przeżyć wśród chorych z rakiem płuca (n=1867, w stopniu zaawansowania I, II i III), otrzymujących po zabiegu chirurgicznym uzupełniającą chemioterapię (3-4 cykle cisplatyna + drugi lek do wyboru: windezyna, winblastyna, winorelbina lub etopozyd). Odsetek przeżyć pięcioletnich w grupie poddanej leczeniu uzupełniającemu wyniósł 44,5%, w grupie poddanej jedynie obserwacji 40,4% (p<0,03). Różnica 4,1% pokrywała się z wynikami wcześniejszej metaanalizy, która od połowy lat dziewięćdziesiątych stanowiła jedyny „poważny” argument na rzecz leczenia uzupełniającego we wczesnym raku płuca [52].

W roku 2005 Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej do grupy „*major advances*” w zakresie nowotworów płuc, zaliczyło badanie prowadzone pod auspicjami Narodowego Instytutu Raka w USA i Kanadzie, które zdaniem ekspertów ostatecznie rozstrzygnęło spory wokół leczenia uzupełniającego w raku płuca. Winton i inni opublikowali wyniki badania, w którym porównywano skuteczność terapii w grupie chorych (w stopniu zaawansowania IB i II) poddanych po operacji jedynie obserwacji (n=240) i grupie, która po zabiegu chirurgicznym otrzymała leczenie uzupełniające, oparte na cisplatynie i winorelbina (n=242) [53]. Odsetek przeżyć pięcioletnich wyniósł odpowiednio 54% i 69%. Mediana

przeżyć całkowitych w grupie poddanej chemioterapii wyniosła 94 miesiące, w grupie kontrolnej 73 miesiące. Tak znacząca różnica, zarówno co do przeżyć całkowitych, jak i pięcioletnich, nie była dotąd nigdzie wykazana.

Kolejne wskazane przez ekspertów ASCO badanie także dotyczy roli systemowej terapii uzupełniającej we wczesnym raku płuca. Badanie ANITA (*Adjuvant Navelbine International Trialist Association*) porównywało wyniki leczenia w dwóch grupach (łącznie 840 chorych w stopniu zaawansowania I, II i IIIA) [54]. W pierwszej, po radykalnej operacji podano chemioterapię uzupełniającą (winorelbina 30 mg/m² co 7 dni, do 16 cykli oraz cisplatyna 100 mg/m²/1 dz., co cztery tygodnie, do czterech cykli), w drugiej chorych jedynie obserwowano. Odsetek pięcioletnich przeżyć dla każdej z grup wyniósł odpowiednio 51% i 43%. Ośmioprocentowa różnica w odsetku przeżyć utrzymywała się także po siedmiu latach obserwacji. Warto dodać, że w badaniu ANITA różnice statystycznie osiągnięto wśród chorych w stopniu zaawansowania II i IIIA; podobnie w badaniu IALT, w którym największą korzyść z uzupełniającej chemioterapii odnieśli chorzy z cechą T3 lub T4 i/lub N2.

Obydwa „wyróżnione” przez ASCO badania przyczyniły się do ustabilizowania pozycji winorelbiny połączonej z cisplatyną w leczeniu uzupełniającym raka płuca. Niewątpliwie różnice w odsetkach pięcioletnich przeżyć zarówno w badaniu Wintona, jak i ANITA, przemawiają na korzyść stosowania właśnie tych cytostatyków, niemniej pozycja leczenia uzupełniającego wydaje się potwierdzona w II i IIIA stopniu zaawansowania. Ale warto zauważyć, że w badaniu IALT winorelbina dodana do cisplatyny nie okazała się lepsza na przykład od tańszego etopozydu [51].

Nadal wiele kontrowersji budzi chemioterapia uzupełniająca w NDRP w stopniu zaawansowania IA i IB. Podczas konferencji ASCO w 2006 roku w Atlancie przedstawiono uaktualnioną analizę wyników badania CALGB (Cancer and Leukemia Group B, protokół 9633), którego wcześniejsza analiza (ASCO 2004) wykazała korzyść ze stosowania chemioterapii uzupełniającej PC (paklitaksel 200 mg/m², karboplatyna AUC 6, co 21 dni, do 4 cykli) po radykalnym zabiegu chirurgicznym u chorych z NDRP w stopniu zaawansowania IB. Odsetek trzyletnich przeżyć w ramieniu poddanym chemioterapii uzupełniającej wyniósł 79%, w porównaniu z 70% w ramieniu wyłącznie obserwowanym (p=0,045). Ponowna analiza tego badania, obejmującego łącznie 344 chorych wykazała brak statystycznie poprawy pięcioletnich przeżyć (odpowiednio 60% vs 57%, p=0,32, mediana obserwacji 54 miesiące) [55].

Ostatnie zaliczone do *major advances* badanie dotyczy tzw. terapii celowanej. Grupa Wschodnioamerykańska w badaniu ECOG protokół E4599 oceniała, czy dodanie bewacyzumu do chemioterapii: karboplatyna plus paklitaksel w zaawansowanym, nieoperacyjnym raku płuca poprawia wyniki leczenia. Dodanie bewacyzumu wydłużyło medianę przeżyć całkowitych z 10,2 do 12,5 miesięcy [56].

Podsumowanie

W oparciu o przedstawioną analizę ekspertów ASCO oraz dane z XXXI Kongresu ESMO w 2006 roku [57] warto zauważyć, że:

1. Kobiety z wczesnym rakiem piersi i nadekspresją receptora HER-2 odnoszą korzyść z zastosowania trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym.
2. Wszystkie duże, kontrolowane badania kliniczne wskazują na większą korzyść ze stosowania inhibitorów aromatazy trzeciej generacji nad tamoksyfem w leczeniu uzupełniającym raka piersi u kobiet po menopauzie.
3. Chemioradioterapia glejaków wielopostaciowych mózgu z temozolomidem powinna być stosowana u dorosłych jako postępowanie standardowe.
4. Chemioradioterapia pooperacyjna lub chemioterapia okołoperacyjna według schematu ECF powinna być rozważana jako standardowe leczenie raka żołądka o zaawansowaniu większym niż T1-T2.
5. Chemioterapia FOLFOX w rozsiałym raku jelita grubego daje lepsze wyniki leczenia niż kombinacja 5-FU z irynotekaniem; duże nadzieje wiąże się ze skojarzeniem FOLFOX z cetuksymabem lub bewacyzumabem.
6. Progresa w czasie leczenia GIST imatynibem jest wskazaniem do leczenia sunitynibem.
7. Radykalna prostatektomia, w porównaniu ze strategią „czujnej obserwacji”, poprawia przeżycia u chorych na raka stercza, jednak nie każdy chory z rakiem ograniczonym do tego narządu powinien być leczony chirurgicznie.
8. Chorzy na rozsiały raka nerki, oporni na leczenie immunoterapią, powinni być leczeni sorafenibem, sunitynibem lub temsirolimusem. Aktualnie trudno ocenić, która z tych form celowanej terapii daje najlepsze rezultaty.
9. Chemioradioterapia jest aktualnie standardowym leczeniem zaawansowanych miejscowo nowotworów głowy i szyi. Cetuksymab jako element powyższego leczenia wydaje się być mniej toksyczny i równie skuteczny jak cispłatyna.
10. Brak jest jednoznacznych dowodów na to, który z testów molekularnych jest najlepszy do identyfikacji chorych na raka płuca, odnoszących korzyści z doustnej terapii celowanej inhibitorami EGFR (erlotynib, gefitynib). Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii paklitaksel z karboplatiną może wydłużyć przeżycie chorych.
11. Nie ulega wątpliwości skuteczność uzupełniającej chemioterapii opartej na cispłatinie u chorych zoperowanych radykalnie z powodu NDRP w stopniu zaawansowania wyższym niż IB.
12. Szczepionka przeciwko HPV jest wysoce skuteczna w zapobieganiu infekcji tym typem wirusa, jak i zmian o charakterze CIN lub brodawczaków narządów płciowych. Nie ma jednak dowodów co do jej skuteczności przeciwko rakowi szyjki macicy, jak i długości zapobiegania zakażeniu.

Także w kolejnym raporcie ekspertów ASCO (opublikowanym w styczniu 2007 roku) odnoszącym się do badań, których wyniki ogłoszono w 2006 roku, za najważniejsze osiągnięcia w onkologii guzów litych uznano [58]:

1. Kolejne analizy wyników badań nad szczepionką przeciwko infekcji HPV oraz fakt rejestracji przez FDA pierwszej szczepionki zapobiegającej infekcji tym wirusem.
2. Wprowadzenie terapii celowanej w leczeniu rozsianego raka nerki (temsirolimus, sunitynib), nieoperacyjnych nowotworów głowy i szyi (cetuksymab) oraz w leczeniu uzupełniającym raka piersi (trastuzumab).
3. Opracowanie testu genetycznego, określającego profil genetyczny związany z wysokim prawdopodobieństwem wznowy we wczesnym niedrobnokomórkowym raku płuca.

Zagadnienia te, poza wspomnianym testem genetycznym, zostały szeroko omówione w naszym artykule.

Prof. dr hab. med. Janusz Pawłega

Katedra i Klinika Onkologii
Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
ul. Śniadeckich 10, 31-031 Kraków
e-mail: klonk@cm-uj.krakow.pl

Piśmiennictwo

1. Herbst RS, Bajorin DF, Bleiberg H i wsp. Clinical Cancer Advances 2005: Major Research Advances in Cancer Treatment, Prevention and Screening – a Report from The American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2006; 24: 190-205.
2. Romond EH, Perez EA, Bryant J i wsp. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-84.
3. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B i wsp. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659-72.
4. Perez EA, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol* 2004; 22: 322-9.
5. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P i wsp. Adjuvant Docetaxel or Vinorelbine with or without Trastuzumab for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 809-20.
6. Miller KD, Wang M, Gralow J i wsp. A randomized phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2100). *Breast Ca Res Treat* 2005; 94: 6 (abstr. 3) and *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 (Late-breaking session).
7. Chlebowski RT, Blackburn GL, Elashoff RE i wsp. Dietary fat reduction in postmenopausal women with primary breast cancer: Phase III Women's Intervention Nutrition Study (WINS). *J Clin Oncol* 2005; 23: 3 (abstr. 10).
8. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D i wsp. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005; 293: 2479-2486.
9. Thurlimann BJ, Keshaviah A, Mouridsen H i wsp. BIG-1.98: Randomised double-blind phase III study to evaluate letrozole (L) vs. tamoxifen (T) as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6 (abstr. 511).
10. Howell A. (on behalf of the ATAC Trialists' Group). Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-2.
11. The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2747-57.

12. Baum M, Budzar AU, Cuzick J i wsp. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131-9 (Erratum in *Lancet* 2002; 360: 1520).
13. Baum M, Budzar AU, Cuzick J i wsp. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: results of the ATAC trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003; 98: 1802-10.
14. Howell A. (on behalf of the ATAC Trialists' Group). ATAC trial update. *Lancet* 2005; 365: 1225-6.
15. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ i wsp. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987-96.
16. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T i wsp. MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *New Engl J Med* 2005; 352: 997-1003.
17. de Gramont A, Boni C, Navarro M i wsp. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: Efficacy results with a median follow-up of 4 years. *J Clin Oncol* 2005; 23: 246 (abstr. 3501).
18. Wolmark N, Wieand S, Kuebler JP i wsp. A phase III trial comparing FULV to FULV+oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-07. *J Clin Oncol* 2005; 23: 246 (abstr. LBA 3500).
19. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W i wsp. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
20. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ i wsp. High-dose bevacizumab in combination with FOLFOX4 improves survival in patients with previously treated advanced colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. Hollywood, FL, ASCO GI Cancers Symposium, January 2005 (abstr. 169a).
21. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP i wsp. Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: Final results of a randomized, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971). *J Clin Oncol* 2005; 23: 308 (abstr. 4001).
22. Cunningham D, Rao S, Starling N i wsp. Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 182 (abstr. LBA4017).
23. Giordano KF, Jatoti A, Stella PJ i wsp. Docetaxel and Capecitabine in Patients with Metastatic Adenocarcinoma of the Stomach and Gastroesophageal Junction: A Phase II Study from the North Central Cancer Treatment Group. *Ann Oncol* 2006; 17: 652-6.
24. Ajani J. Evolving Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer. *The Oncologist* 2005; 10: 49-58.
25. Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D i wsp. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet* 2005; 365: 305-11.
26. Demetri GD, van Oosterom AT, Blackstein M i wsp. Phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of SU11248 in patients (pts) following failure of imatinib for metastatic GIST. *J Clin Oncol* 2005; 23: 308 (abstr. 4000).
27. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J i wsp. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *J Clin Oncol* 2005; 23: 1 (abstr. 1).
28. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M i wsp. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 1977-84.
29. Small EJ, Schellhammer PF, Higano C i wsp. Immunotherapy (APC8015) for androgen independent prostate cancer (AIPC): final survival data from a phase 3 randomized placebo-controlled trial. Orlando, FL, ASCO Prostate Cancer Symposium, February 2005 (abstr. 264).
30. Rini B, Rixe O, Bukowski R i wsp. AG-013736, a multi-target tyrosine kinase receptor inhibitor, demonstrates anti-tumor activity in phase II study of cytokine-refractory, metastatic renal cell cancer (RCC). *J Clin Oncol* 2005; 23: 380 (abstr. 4509).
31. Motzer RJ, Rini BI, Michaelson MD i wsp. Phase 2 trials of SU11248 show antitumor activity in second-line therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2005; 23: 380 (abstr. 4508).
32. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P i wsp. Phase III randomized trial of sunitinib malate (SU11248) versus interferon-alfa (IFN) as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2006; 24: 2 (abstr. LBA3).
33. Hudes G, Carducci M, Tomczak P i wsp. A phase III, randomized, 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN) or the combination of TEMSR+INF in the treatment of first-line poor-prognosis patients with the advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2 (abstr. LBA4).
34. Escudier B, Szczylik C, Eisen T i wsp. Randomized phase III trial of the Raf kinase and VEGFR inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2005; 23: 380 (abstr. 4510).
35. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM i wsp. Final findings from a phase II, placebo-controlled, randomized discontinuation trial (RDT) of sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2005; 23: 388 (abstr. 4544).
36. Spigel DR, Hainsworth JD, Sosman JA i wsp. Bevacizumab and erlotinib in the treatment of patients with metastatic renal carcinoma (RCC): Update of a phase II multicenter trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 387 (abstr. 4540).
37. Bosch FX, de Sanjose S. Human papillomavirus and cervical cancer – Burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003; 31: 3-13.
38. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102: 3-8.
39. Harper DM, Franco EL, Wheeler C i wsp. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757-1765.
40. Villa LL, Costa RL, Petta CA i wsp. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: A randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 271-8.
41. Skjeldestad FE i wsp. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) (types 6,11,16,18) L1 virus like particle (VLP) vaccine (Gardasil) reduces cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2/3 risk. Presented at 43rd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, October 2005 (abstr. LB-8a).
42. Vermorken JB, Bourhis J, Trigo J i wsp. Cetuximab in recurrent/metastatic (R&M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) refractory to first-line platinum-based therapies. *J Clin Oncol* 2005; 23: 501 (abstr. 5505).
43. Bonner JA, Harari PM, Giralt J i wsp. Improved preservation of larynx with the addition of cetuximab to radiation for cancers of the larynx and hypopharynx. *J Clin Oncol* 2005; 23: 508 (abstr. 5533).
44. Bonner JA, Harari PM, Giralt J i wsp. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567-78.
45. Calais G, Alfonsi M, Bardet E i wsp. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2081-6.
46. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C i wsp. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000; 355: 949-55.
47. Staar S, Rudat V, Stuetzer H i wsp. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy: results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1161-71.
48. Argiris A. Update on chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 323-9.
49. Posner MR, Haddad RI, Wirth LJ. The evolution of induction chemotherapy and sequential therapy for locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. American Society of Clinical Oncology Educational Book 2006; 346-352.
50. Calais G, Pointreau Y, Alfonsi M i wsp. Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy using cisplatin (P) fluorouracil (F) with or without docetaxel (T) for organ preservation in hypopharynx and larynx cancer. Preliminary results of GORTEC 2000-01. *J Clin Oncol* 2006; 24: 281 (abstr. 5506).
51. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy in Patients with Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-60.
52. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899-909.
53. Winton T, Livingston R, Johnson D i wsp. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2589-97.
54. Douillard JY, Rosell R, Delena M i wsp. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely

- resected (stage I-III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. *J Clin Oncol* 2005; 23: 624 (abstr. 7013).
55. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus D i wsp. Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Update of Cancer and Leukemia Group (CALGB) protocol 9633. *J Clin Oncol* 2005; 24: 18 (abstr. 7007).
 56. Sandler AB, Gray R, Brahmer J i wsp. Randomized phase II/III trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab (NSC #704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Trial – E4599. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2 (abstr. LBA4).
 57. Educational Book of the 31st ESMO Congress, 29 September-3 October 2006, Istanbul, Turkey. *Annals of Oncology* 2006; 17 (suppl. 17): x17-x232.
 58. Ozols RF, Herbst RS, Colson YL i wsp. Clinical Cancer Advances 2006: Major Research Advances in Cancer Treatment, Prevention and Screening – a Report from The American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2007; 25: 146-62.

Otrzymano: 21 lipca 2006 r.

Przyjęto do druku: 13 lutego 2007 r.